

BF

51
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.

C 07 d, 35/10
A 61 k

DEUTSCHES PATENTAMT



Deutsche Kl.: 12 p, 1/20
30 h, 2/36

Offenlegungsschrift 1 944 121

Aktenzeichen: P 19 44 121.5

Anmeldetag: 30. August 1969

Offenlegungstag: 19. März 1970

Ausstellungspriorität: —

Unionspriorität

Datum: 2. September 1968

Land: Frankreich

Aktenzeichen: 164817

Bezeichnung: Neue Glyoxylsäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung als Pharmazeutika

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Laboratoire Houdé, Paris

Vertreter: von Kreisler, Dr.-Ing. A.; Schönwald, Dr.-Ing. K.; Meyer, Dr.-Ing. Th.; Fues, Dr. J. F.; von Kreisler, Dipl.-Chem. A.; Keller, Dipl.-Chem. Carola; Klöpsch, Dr.-Ing. G.; Patentanwälte, 5000 Köln

Als Erfinder benannt: Fourneau, Jean-Pierre; Delourme, Jean Maurice René Alfred; Paris

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960):
Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

Best Available Copy

1944 121

PATENTANWÄLTE

DR.-ING. VON KREISLER DR.-ING. SCHÖNWALD
 DR.-ING. TH. MEYER DR. FUES DIPL.-CHEM. ALEK VON KREISLER
 DIPL.-CHEM. CAROLA KELLER DR.-ING. KLÜPSCH

KÖLN 1, DEICHMANNHAUS

Köln, den 26.8.1969

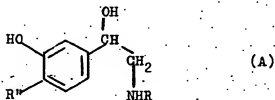
Kl./Ax.

Laboratoire Houdé,15, Rue Olivier-Métra, 75 Paris (Frankreich).

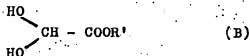
Neue Glyoxylsäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung als Pharmazeutika

Die Erfindung betrifft neue Glyoxylsäurederivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, ein Verfahren zur Herstellung dieser Derivate und therapeutische Zubereitungen, die diese Derivate enthalten.

- 5 Die neuen Verbindungen gemäß der Erfindung sind Produkte der Reaktion von 1 Mol einer Verbindung der Formel



mit 1 Mol einer Verbindung der Formel



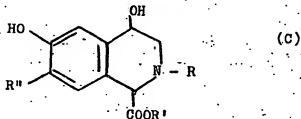
- 10 In diesen Formeln stehen R und R', die gleich oder verschieden sein können, für ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest mit 1 bis 8 C-Atomen, und R'' ist ein

009812/1917

Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe.

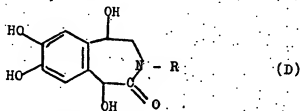
Das Reaktionsprodukt ist je nach den verwendeten Verbindungen (A) und (B)

a) eine Verbindung der Formel



oder ein reziprokes Salz der cis- und trans-Formen dieser Verbindung, wenn $R' = H$, oder

b) eine Verbindung der Formel



10 wenn in den Ausgangsverbindungen (A) und (B) $R' = H$ und $R'' = OH$, oder

c) ein Gemisch der oben unter a) und b) genannten Verbindungen.

15 Wenn beispielsweise R'' in der Ausgangsverbindung (A) ein Wasserstoffatom ist, ist das Reaktionsprodukt im wesentlichen eine Verbindung der Formel (C) oder, wenn $R' = H$, ein reziprokes Salz. Wenn in den Ausgangsverbindungen R für H oder für $\text{Iso-C}_3\text{H}_7$, R' für H und R'' für OH steht, ist das Reaktionsprodukt im wesentlichen eine Verbindung

20 der Formel (D). In den anderen Fällen erhält man ein Gemisch der unter a) und b) genannten Verbindungen. Insbesondere im Falle von $R = \text{CH}_3$, $R' = H$ und $R'' = OH$ erhält

ein Gemisch des reziproken Salzes der cis- und trans-
Formen der Verbindung der Formel (C) und der Verbindung
der Formel (D).

- 5 Alle Verbindungen oder Gemische, die oben unter a), b)
und c) genannte wurden, haben in verschieden hohem Maße
eine hustenstillende Wirkung, die in der Humantherapie
ausgenutzt werden kann, und eine sehr geringe Toxizität.

- 10 Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung
der neuen Glyoxylsäurederivate durch Umsetzung von 1 Mol
einer Verbindung der Formel A mit 1 Mol einer Verbindung
der Formel B; wobei R, R' und R" die oben genannten Be-
deutungen haben, und Gewinnung des so erhaltenen Reak-
tionsprodukts.

- 15 Die Umsetzung der Verbindung (A) mit Glyoxylsäure oder
ihrem Ester der Formel (B) wird im allgemeinen bei Umge-
bungstemperatur durchgeführt, wobei die Glyoxylsäure oder
ihr Ester in äquimolarer Menge in wässriger oder alkoh-
lischer Lösung (zuweilen leicht angesäuert, wenn ein Ester
von Glyoxylsäure verwendet wird) dem Aryläthylolamin (A)
20 zugesetzt wird.

- Vollständige Auflösung wird durch Rühren erreicht, Im all-
gemeinen tritt eine durch Kühlung unter fließendem Wasser
begrenzte Erwärmung und eine leichte Verfärbung der Lösung
ein. Das Reaktionsprodukt kristallisiert spontan. Nach dem
25 Abnutschen wird aus Wasser oder einem organischen Lösungs-
mittel umkristallisiert. Die Ester der Formel (C) können
auch durch Umesterung von Säuren der Formel (C) mit ent-
sprechenden Alkoholen R'OH in Gegenwart von wasserfreier
Salzsäure hergestellt werden.

Beispiel 1

1.) Reziprokes Salz der cis- und trans-4,6-Dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolincarbonsäuren-(1)
(I) ($R=CH_3$; $R'=R''=H$).

- 5 In einen Erlenmeyerkolben, der 16,76 g (0,1 Mol) pulverförmige Phenylephrinbase enthält, gießt man eine wässrige Lösung von 9,2 g (0,1 Mol) Glyoxylsäuremonohydrat. Man rührt bis zur vollständigen Auflösung, wobei Erwärmung stattfindet. Die Kristallisation wird durch Kratzen ausgelöst. Man kühlt unter fließendem Wasser und läßt die Kristallisation im Kühlschrank stattfinden. Man nutsch ab, wäscht das kristallisierte Produkt zweimal mit je 20 ml kaltem Wasser und dann mit Alkohol und Äther und trocknet anschließend an der Luft bis zur Gewichtskonstanz. Man erhält 16,5 g (Ausbeute 73%) reines Produkt vom Schmelzpunkt 230 bis 235°C (Zers.).

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $C_{11}H_{13}NO_4$:	59,19	5,87	6,27
Gefunden:	59,21	5,78	6,45

- 20 2) cis-4,6-Dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolincarbonsäure-(1) (Ia) (Formel C)

- a) Man erhitzt 0,076 Mol des gemäß Beispiel 4 hergestellten Methylesters von 4,6-Dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolincarbonsäure-(1) mit 45 ml 2n-Natriumhydroxyd am Rückfluß, nutsch die Fällung ab, suspendiert in einigen Milliliter Wasser, bringt mit 6n-HCl auf pH 5 bis 6, nutsch erneut ab, wäscht zweimal mit je 15 ml kaltem Wasser und dann mit Alkohol und Äther. Man erhält das Produkt in einer Ausbeute von 57%. Schmelzpunkt 225°C (Zers.). Man dampft die wässrige Mutterlauge zur Trockene ein. Durch Aufnehmen des kristallinen Rückstandes in 18 ml siedendem Wasser wird 1 g Produkt erhalten, wodurch die Ausbeute auf 63% erhöht wird.

009812/1917

b) Das Produkt kann auch durch Methylierung der nicht mit Stickstoff substituierten Säure hergestellt werden (siehe Beispiel 2). Man erhitzt 55 g (0,06 Mol) des Produkts (II) von Beispiel 2, 13,8 g (0,3 Mol) Ameisensäure und 18 g (0,18 Mol) 30%igen Formaldehyd 8 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluß. Man nimmt in Wasser auf und neutralisiert, wodurch ein Produkt kristallisiert, das in jeder Hinsicht mit dem vorstehend unter a) beschriebenen Produkt identisch ist.

3) trans-4,6-Dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolincarbonsäure-(1) (Ib) (Formel C)

Man löst 0,036 Mol Glyoxylsäuremonohydrat in 112 ml Dimethylsulfoxyd. Man gibt unter Rühren 0,036 Mol Phenylephrinbase zu, wobei Erwärmung (auf etwa 45°C) unter vollständiger Auflösung und anschließender Fällung stattfindet. Man rührt noch 4 Stunden, nutsch die Fällung ab und wäscht mit 20 ml Dimethylsulfoxyd und dann mit Alkohol und Äther. Man erhält 45 g der Verbindung (I) in einer Ausbeute von 56%. Durch Zugabe von 400 ml absolutem Äthanol und 200 ml Äther zu den vereinigten Filtraten erhält man eine gummiartige Masse, die kristallisiert. Man nutsch ab und wäscht mit Alkohol und Äther. Man isoliert hierbei das trans-Isomere (Ib) in einer Ausbeute von 27,8% (22,3 g). Schmelzpunkt 224-225°C (Zers.). Wenn man gleiche Teile des Produkts (Ia) und (Ib) in siedendem Wasser löst, kristallisiert das Produkt (I) durch Abkühlung.

Beispiel 2

Reziprokes Salz der cis- und trans-4,6-Dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolincarbonsäuren-(1) (II) (R'=R"=H)

Der Versuch wird auf die in Beispiel 1 (1) beschriebene Weise durchgeführt, jedoch unter Verwendung von 0,1 Mol Morphenylephrin an Stelle von 0,1 Mol Phenylephrin. Ausbeute 87,4%. Schmelzpunkt 238°C.

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $C_{10}H_{11}NO_4$:	57,42	5,30	6,69
Gefunden:	57,53	5,02	6,68

Beispiel 3

- 5 Reziprokes Salz der cis- und trans-4,6-Dihydroxy-2-äthyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-carbonsäuren-(1)
 (III) ($R=C_2H_5$; $R' = R'' = H$)

Der Versuch wird auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise durchgeführt, jedoch unter Verwendung von 0,1 Mol N-Äthyl-norphenylephrin an Stelle von 0,1 Mol Phenylephrin und unter Verwendung von Äthanol an Stelle von Wasser für die Auflösung der Glyoxylsäure. Ausbeute 80%, Schmelzpunkt $212^{\circ}C$.

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $C_{12}H_{15}NO_4$:	60,75	6,37	5,90
Gefunden:	60,30	60,61	5,75

Beispiel 4

4,6-Dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinmethyl-carboxylat (IV) ($R=CH_3$; $R'=CH_3$; $R''=H$)

- 20 a) Direkte Kondensation aus Methylglyoxylat

Man erhitzt 5 g (0,025 Mol) Phenylephrin in 10 ml Methanol, gibt vorsichtig in die heiße Lösung 2,15 g (0,025 Mol) Methylglyoxylat, säuert, falls erforderlich, mit Salzsäure auf pH 2 an, läßt wenigstens 2 Tage stehen, engt die Lösung unter vermindertem Druck auf dem Wasserbad ein, entfernt das Lösungsmittel vollständig und löst den viskosen Rückstand in der Mindestmenge Wasser, das mit Ammoniak bis pH 8 bis 9 alkalisch gemacht worden ist. Hierbei bildet sich eine Fällung, die man abnutscht, mit Wasser wäscht und trocknet. Schmelzpunkt $159-160^{\circ}C$. Ausbeute 2,35 g (40%). Das aus wässrigem Methanol umkristallisierte Produkt schmilzt bei $161-163^{\circ}C$.

b) Veresterung der entsprechenden Säure

Man erhitzt eine Lösung von 40 g der gemäß Beispiel 1 hergestellten Verbindung (I) in 400 ml Methanol, das 40 g trockene Salzsäure enthält, 2 Stunden am Rückfluß. Man dampft unter vermindertem Druck auf dem Wasserbad zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in einem Gemisch von Methanol und Benzol auf, dampft erneut zur Trockene ein und wiederholt dies mehrmals bis zur vollständigen Trocknung. Der Rückstand wird in 400 ml Methanol, das 40 g trockene Salzsäure enthält, aufgenommen und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Diese Behandlung wird dreimal wiederholt, worauf ein letztes Mal zur Trockene eingedampft wird. Der Rückstand wird schließlich in 60 ml Wasser gelöst, dem 200 ml Ammoniak von 20° B ϵ zugesetzt worden sind. Das Produkt kristallisiert spontan. Es wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

1. Ausbeute: Schmelzpunkt 159-160°C; 18,59 g.

2. Ausbeute: (die sich aus dem Filtrat absetzt):

Schmelzpunkt 158-160°C; 14,81 g.

20 Gesamtgewicht 33,5 g entsprechend einer Ausbeute von 75,7%.

Die gemäß a) und b) erhaltenen Produkte sind identisch.

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $C_{12}H_{15}NO_4$:	60,76	6,33	6,91
Gefunden:	60,43	6,39	6,01

Beispiel 5

4,6-Dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolincarboxylat
(V) ($R=CH_3$; $R'=C_2H_5$; $R''=H$) (Formel C)

a) Direkte Kondensation aus Äthylglyoxylat

Der Versuch wird auf die in Beispiel 4 a) beschriebene Weise durchgeführt, jedoch unter Verwendung von 0,025 Mol Äthylglyoxylat an Stelle von 0,025 Mol Methylglyoxylat. Schmelzpunkt 159-160°C, nach Umkristallisation aus Wasser

168°C. Ausbeute 40%.

b) Veresterung.

- Der Versuch wird auf die in Beispiel 4 b) beschriebene Weise durchgeführt, jedoch unter Verwendung von 400 ml Äthanol, das 40 g trockene Salzsäure enthält, an Stelle von methanolischer Salzsäure. Man nutsch ab, wäscht mit Wasser, trocknet und erhält den Äthylester in einer Ausbeute von 65%. Schmelzpunkt 170°C.

Elementaranalyse:

		C	H	N
10	Berechnet für $C_{13}H_{17}NO_4$	62,14	6,82	5,57
	Gefunden:	62,35	7,04	5,62

Die gemäß a) und b) erhaltenen Produkte sind identisch.

Beispiel 6

- 4,6-Dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinpropylcarboxylat (VI) ($R=CH_3$; $R'=C_3H_7$; $R''=H$) (Formel C).

a) Direkte Kondensation aus Propylglyoxylat

- Der in Beispiel 4 a) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 0,025 Mol Propylglyoxylat an Stelle von Methylglyoxylat. Man erhält hierbei ein Produkt, das nach Umkristallisation aus Aceton bei 157°C schmilzt. Als zweite Ausbeute erhält man ein Gemisch des cis-Isomeren (VIa) und des trans-Isomeren (VIb) (Ausbeute 20%; Schmelzpunkt 140°C).

b) Veresterung

- Der in Beispiel 4 b) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 400 ml Propanol, das 40 g trockene Salzsäure enthält, an Stelle von methanolischer Salzsäure. Man erhält hierbei ein Produkt, das nach Umkristallisation aus Aceton bei 157°C schmilzt. Ausbeute 97%.

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $C_{14}H_{19}NO_4$:	63,38	7,22	5,28
Gefunden:	63,62	7,22	5,44

Beispiel 7

- 5 4,6-Dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinisopropylcarboxylat (VII) ($R=CH_3$; $R'=Iso-C_3H_7$; $R''=H$) (Formel C)

a) Kondensation aus Isopropylglyoxylat

- Der in Beispiel 4 a) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 0,025 Mol Isopropylglyoxylat an Stelle von 0,025 Mol Methylglyoxylat. Bei Umkristallisation aus Methanol wird eine erste Ausbeute vom Schmelzpunkt $170^{\circ}C$ (31%) und dann eine zweite Ausbeute vom Schmelzpunkt $165^{\circ}C$ (16%) erhalten, die die beiden cis- und trans-Isomeren enthält.

b) Veresterung

- Der in Beispiel 4b) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 400 ml Isopropanol, das 40 g trockene Salzsäure enthält, an Stelle von methanolischer Salzsäure. Man erhält ein Produkt vom Schmelzpunkt 168 bis $170^{\circ}C$. Ausbeute 50%.

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $C_{14}H_{19}NO_4$:	63,38	7,22	5,28
Gefunden:	63,32	7,43	5,30

Beispiel 8

- 25 4,6-Dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinbutylcarboxylat (VIII) ($R=CH_3$; $R'=C_4H_9$; $R''=H$) (Formel C)

a) Kondensation aus Butylglyoxylat

- Der in Beispiel 4 a) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 0,025 Mol Butylglyoxylat an Stelle von 0,025 Mol Methylglyoxylat. Man erhält eine erste Ausbeute (29%), die nach Umkristallisation aus Metha-

mol bei 143-145°C schmilzt, und dann eine zweite Ausbeute, die die beiden cis- und trans-Isomeren enthält und bei etwa 128°C schmilzt, in einer Menge von 12%.

b) Veresterung

- 5 Der in Beispiel 4 b) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 400 ml Butanol, das 40 g trockene Salzsäure enthält, an Stelle von methanolischer Salzsäure. Man erhält ein Produkt vom Schmelzpunkt 143 bis 145°C.

10 Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $C_{15}H_{21}NO_4$	64,49	7,58	5,01
Gefunden:	64,59	7,57	5,20

Beispiel 9

- 15 4,6-Dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinisobutylcarboxylat (IX) ($R=CH_3$; $R'=Iso-C_4H_9$; $R''=H$) (Formel C)

a) Kondensation aus Isobutylglyoxylat

- 20 Der in Beispiel 4 a) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 0,025 Mol Isobutylglyoxylat an Stelle von Methylglyoxylat. Man erhält eine erste Ausbeute (40%) vom Schmelzpunkt 166-168°C und eine zweite Ausbeute (10%) vom Schmelzpunkt 150°C als Gemisch der cis- und trans-Isomeren.

b) Veresterung

- 25 Der in Beispiel 4 b) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 400 ml Isobutanol, das 40 g trockene Salzsäure enthält, an Stelle von methanolischer Salzsäure. Man erhält ein Produkt vom Schmelzpunkt 165°C in einer Ausbeute von 82%.

30 Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $C_{15}H_{21}NO_4$	64,49	7,58	5,01
Gefunden:	64,20	7,78	5,06

Beispiel 10

4,6-Dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinamyl-carboxylat (X) ($R=CH_3$; $R'=C_5H_{11}$; $R''=H$) (Formel C)

a) Kondensation aus Amylglyoxylat

- 5 Der in Beispiel 4 a) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 0,025 Mol Amylglyoxylat an Stelle von Methylglyoxylat. Man erhält ein Produkt, das nach Umkristallisation aus wässrigem Methanol bei 130°C schmilzt. Ausbeute 27%.

10 b) Veresterung

- Der in Beispiel 4 b) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 400 ml Amylalkohol, der 40 g trockene Salzsäure enthält, an Stelle von methanolischer Salzsäure. Man erhält in einer Ausbeute von 26,5% ein
- 15 Produkt, das nach Umkristallisation aus wässrigem Methanol bei 130°C schmilzt.

Elementaranalyse:Berechnet für $C_{16}H_{23}NO_4$:

Gefunden:

C	H	N
65,51	7,90	4,28
65,69	8,04	4,88

20 Beispiel 11

4,6-Dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinisomylcarboxylat (XI) ($R=CH_3$; $R'=Iso-C_5H_{11}$; $R''=H$) (Formel C)

a) Kondensation aus Isoamylglyoxylat

- 25 Der in Beispiel 4 a) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 0,025 Mol Isoamylglyoxylat an Stelle von Methylglyoxylat. Ausbeute 40%; Schmelzpunkt 153-155°C. Das Produkt kann aus wässrigem Methanol umkristallisiert werden.

b) Veresterung

- 30 Der in Beispiel 4 b) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 400 ml Isoamylalkohol, der 40 g Salzsäure enthält, an Stelle von methanolischer Salzsäure. Man erhält ein Produkt, das nach Umkristallisation

009812/1917

BAD ORIGINAL

aus wässrigem Methanol bei 153-155°C schmilzt. Ausbeute 19%.

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $C_{16}H_{23}NO_4$:	65,51	7,90	4,78
Gefunden:	65,38	7,94	4,82

5

Beispiel 12

4,6-Dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinmethylcarboxylat
(XII) (R=H; R'=CH₃; R''=H) (Formel C)

Der in Beispiel 4 b) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 40 g der gemäß Beispiel 2 hergestellten Verbindung (II) an Stelle von 40 g der Verbindung (I). Man erhält ein Produkt, das nach Umkristallisation aus wässrigem Methanol einen Schmelzpunkt von 180°C (Zers.) hat. Ausbeute 65%.

10

Elementaranalyse:

	C	H
Berechnet für $C_{11}H_{13}NO_4$:	59,18	5,87
Gefunden:	59,11	5,68

15

Beispiel 13

4,6-Dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinäthylcarboxylat
(XIII) (R=H; R'=C₂H₅; R''=H) (Formel C)

Der in Beispiel 5 b) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung der Verbindung (II) an Stelle der Verbindung (I). Durch Umkristallisation aus Äthanol erhält man als erste Ausbeute ein bei 180-190°C schmelzendes Gemisch der beiden cis- und trans-Isomeren (Ausbeute 66,4%) und als zweite Ausbeute eines der beiden Isomeren im reinen Zustand. Schmelzpunkt 194-195°C.

25

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $C_{12}H_{15}NO_4$:	60,75	6,37	5,90
Gefunden:	60,69	6,48	6,05

Beispiel 14

4,6-Dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinpropylcarboxylat
(XIV) (R=H; R'=C₃H₇; R''=H) (Formel C)

- 5 Der in Beispiel 6 b) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung der Verbindung (II) an Stelle der Verbindung (I). Das aus wässrigem 50%igem Methanol umkristallisierte Produkt schmilzt bei 165-166°C. Ausbeute 52%.

Elementaranalyse:

	C	H	N
10 Berechnet für C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ :	62,14	6,82	5,57
Gefunden:	61,97	6,75	5,58

Beispiel 15

4,6-Dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-isobutylcarboxylat (XV) (R=H; R'=Iso-C₄H₉; R''=H) (Formel C)

- 15 Der in Beispiel 9 b) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung der Verbindung (II) an Stelle der Verbindung (I). Nach Umkristallisation aus Methyläthylketon schmilzt das Produkt bei 148-149°C. Ausbeute 14%.

Elementaranalyse:

	C	H	N
20 Berechnet für C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ :	63,38	7,22	5,28
Gefunden:	63,19	7,23	5,27

Beispiel 16

4,6-Dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-isoamylcarboxylat (XVI) (R=H; R'=Iso-C₅H₁₁; R''=H) (Formel C)

- 25 Der in Beispiel 11 b) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung der Verbindung (II) an Stelle der Verbindung (I). Das erhaltene Produkt wird aus Methyläthylketon umkristallisiert. Ausbeute 10%.

Elementaranalyse:

	C	H	N
30 Berechnet für C ₁₅ H ₂₁ NO ₄ ·H ₂ O (3/4):	61,52	7,74	4,48
Gefunden:	61,49	7,49	4,78

Beispiel 17

4,6-Dihydroxy-2-äthyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-methyl-carboxylat (XVII) ($R=C_2H_5$; $R'=CH_3$; $R''=H$) (Formel C)

- 5 Der in Beispiel 4 b) beschriebene Versuch wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 40 g der Verbindung (III) von Beispiel 3 an Stelle von 40 g der Verbindung (I). Ausbeute 65%. Schmelzpunkt 139-140°C.

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $C_{13}H_{17}NO_4$:	62,13	6,82	5,57
10 Gefunden:	62,13	6,91	5,67

Beispiel 18

Gemisch des reziproken Salzes der cis- und trans-4,6,7-Trihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-carbonsäuren-(1) (XVIII) ($R=CH_3$; $R'=H$; $R''=OH$) und von

- 15 1,5,7,8-Tetrahydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-(1H)-benzazepin-2-on (XIX) ($R=CH_3$; Formel D)

- 20 Man gießt eine wässrige Lösung von 0,03 Mol Glyoxylsäuremonohydrat auf 0,03 Mol pulverförmige Adrenalinbase. Man rührt gut bis zur vollständigen Auflösung, wobei die Lösung sich färbt und spontan kristallisiert. Man nützt die Fällung ab, wäscht mit Alkohol und Äther und trocknet an der Luft bis zur Gewichtskonstanz. Ausbeute 93%. Schmelzpunkt 180°C (Zers.).

Elementaranalyse:

	C	H	N
25 Berechnet für $C_{11}H_{13}NO_5 \cdot H_2O$:	51,36	5,87	5,44
Gefunden:	51,69	5,62	5,64

Beispiel 19

1,5,7,8-Tetrahydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-(1H)-benzazepin-2-on (XIX)

- 30 ($R=CH_3$; Formel D)

5 g des gemäß Beispiel 18 hergestellten Produkts (Gemisch von XVIII und XIX) werden mit 10 ml n-HCl 24 Stunden in der Kälte stehen gelassen. Hierbei wird festgestellt, daß ein Teil unlöslich bleibt. Dieser Teil wird abgenutzt.

und mit Alkohol und mit Äther gewaschen. Diese unlösliche Fraktion (1,3 g) stellt das Produkt (XIX) im reinen Zustand dar. Schmelzpunkt 185-188°C. Ausbeute 26%.

Elementaranalyse:

	C	H	N
5 Berechnet für $C_{11}H_{13}NO_5$:	55,23	5,48	5,86
Gefunden:	55,11	5,37	5,71

Beispiel 20

1,5,7,8-Tetrahydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-(1H)-benzazepin-2-on (XX) (R=H; Formel D)

- 10 Man gießt auf 0,06 Mol Noradrenalinbase eine wässrige Lösung von 6 g (0,066 Mol) Glyoxylsäuremonohydrat in 10 ml Wasser. Hierbei tritt Färbung des Gemisches und leichte Erwärmung ein. Durch Kratzen der Wand mit einem Rührer erhält man ein kristallisiertes Produkt, das abgenutscht
- 15 und mit Wasser, dann mit Alkohol und schließlich mit Äther gewaschen wird. Durch Trocknen an der Luft bis zur Gewichtskonstanz werden 12 g (Ausbeute 80%) des bei 205°C schmelzenden Produkts erhalten, das 1 Molekül Wasser enthält.

20 Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $C_{10}H_{11}NO_5 \cdot H_2O$:	49,38	5,39	5,76
Gefunden:	49,42	5,40	5,87

Beispiel 21

- 25 1,5,7,8-Tetrahydroxy-2-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-(1H)-benzazepin-2-on (XXI) (R=Is-C₃H₇; Formel D)

- Man gießt auf 2 g (0,01 Mol) Isoprenalinbase eine wässrige Lösung von 1 g (0,011 Mol) Glyoxylsäuremonohydrat. Hierbei tritt eine Färbung und leichte Erwärmung ein. Durch Kratzen an den Wänden mit einem Rührer wird ein kristallisiertes Produkt erhalten, das man abnutscht, mit Wasser, dann mit Alkohol und abschließend mit Äther wäscht und an der Luft bis zur Gewichtskonstanz trocknet. Ausbeute 82%. Schmelzpunkt 188-190°C.
- 30

009812/1917

BAD ORIGINAL

Elementaranalyse:

	C	H	N	O
Berechnet für $C_{13}H_{17}NO_5$:	58,42	6,41	5,24	29,93
Gefunden:	58,35	6,53	5,46	30,03

Nachstehend werden als Beispiele die Ergebnisse von toxiologischen und pharmakologischen Versuchen genannt, die mit einigen Produkten gemäß der Erfindung, insbesondere mit den gemäß den vorstehenden Beispielen hergestellten Verbindungen durchgeführt wurden (die Nummern der Produkte sind in diesen Beispielen genannt).

10 1) Akute Toxizität.

LD₅₀ bei der Maus in mg/kg

	Produkt Nr.	Verabreichung		
		i.v.	i.p.	oral
15	I	>800	>1000	>1000
	Ia	>1000	>1000	>1000
	Ib	>800	>1000	>1000
	II	-	>600	>1000
	III	>800	>1000	>1000
	IV	250	500	>1000
20	VI	300	600	1000
	Gemisch von VIa und VIb	350	600	1000
	VIII	160	450	800
	IX	180	>1000	>1000
	XI	150	>1000	>1000
	XIII	650	>1000	>1000
25	XV	420	>600	1000
	Gemisch von XVIII und XIX (Beispiel 18)	>1500	>1500	>1500
	XX	>500	>1000	>1000
	Codeinphosphat (zum Vergleich)	65	130	-
30				

Die akute Toxizität aller untersuchten Produkte ist somit äußerst gering und in jedem Fall viel geringer, als die Toxizität von Codeinphosphat.

II) Allgemeine Wirkungen

- Bei Dosen von 2 bis 20 mg/kg i.v. bei der Ratte, beim Meerschweinchen oder Kaninchen sind die einzigen Wirkungen, die bei gewissen Produkten festgestellt wurden, eine geringe, vorübergehende Hypotension und eine Stimulation der Atmung, die ebenfalls kurzzeitig ist. Lediglich die beiden untersuchten o-Diphenolderivate (Gemisch XVIII + XIX und Verbindung XX) bewirken eine vorübergehende Hypertension bei starker Dosis (etwa die 1000- bis 2000-fache Dosis von Adrenalin und Noradrenalin für die gleiche Wirkung).

III) Hustenstillende Wirkung

- 1) Die Produkte I, Ia und III schützen das Meerschweinchen deutlich gegen Husten, der durch Ammoniak-Aerosole nach der Methode von C.A. Winter und L. Flataker (hervorgehoben wird (J. Pharmacol. exper. Therap., 1954, 112, 99).
- 2) Das Produkt (I) wurde mit Codeinphosphat beim enthirnten Meerschweinchen verglichen. Der Husten wurde durch Berühren der Innenwände der Luftröhre mit einem kleinen Katheter nach der Methode von M. Lemeignan, G. Streichenberger und P. Lechat (Thérapie, 1966, 21, 361) hervorgerufen.

Bei intraperitonealer Verabreichung haben 60 mg des Produkts (I) pro kg und 10 mg Codeinphosphat/kg eine vergleichbare Wirkung, nämlich eine starke Verringerung der Intensität der Hustenanfälle für eine Dauer von 40 bis 60 Minuten (Codeinphosphat ist bei einer Dosis von 5 mg/kg unwirksam). Es ist zu bemerken, daß die Verbindung (I) keinerlei Toxizität bei intraperitonealer Verabreichung hat (LD_{50} über 1g/kg), während die Toxizität von Codeinphosphat bei dieser Verabreichung bei 130 mg/kg liegt.

- 3) Das Produkt (I) und seine Bestandteile (Ia) und (Ib) sowie die Produkte (X), (XIII) und (XX) wurden dem Test von R. Domenjoz (Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 1952, 215, 19) unterworfen, der darin besteht, daß man den oberen Laryngealnerv der Katze elektrisch reizt, während die Luftröhre über eine Kanüle mit einer Marey-Trommel verbunden ist, die die Atmung und ihre Schwankungen unter dem Einfluß des Hustens registriert. Als Vergleichsprodukt wurde Codeinphosphat verwendet.
- 10 Die Verbindungen (I) und (Ib) haben eine hustenstillende Wirkung, die in der Intensität mit derjenigen von Codeinphosphat bei den gleichen Dosen vergleichbar ist. Die Wirksamkeit der Verbindung (Ia) ist deutlich schlechter. Die Wirkungsdauer der Verbindung (I) ist mit derjenigen
- 15 von Codeinphosphat vergleichbar und derjenigen der Verbindung (Ia) und (Ib) bei isolierter Verabreichung überlegen.

- Die hustenstillende Wirkung der Verbindung (XIII) liegt in der Nähe derjenigen der Verbindung (I) in Bezug auf Intensität und Dauer. Die hustenstillende Wirkung der
- 20 Verbindung (X) ist derjenigen der Verbindung (I) ungefähr gleich, aber in der Dauer unterlegen, während die Wirkung der Verbindung (XX) gut, aber in der Intensität der Wirkung der Verbindung (I) unterlegen ist.

25 IV) Wirkung auf den Darmdurchgang

- Das Produkt (I) hat keinerlei Wirkung auf den Intestinaldurchgang bei der Maus, während er bei Codeinphosphat stark verlangsamt wird. Nach Verabreichung eines Kohlebreies an 3 Gruppen von 10 Mäusen lagen die mittleren
- 30 Prozentsätze der Länge des von der Kohle durchlaufenen Darms wie folgt:
- | | |
|--|-------|
| Vergleichstiere | 59,7% |
| Mit 75 mg/kg. Codeinphosphat oral behandelte Tiere | 13,2% |

009812/1917

Mit 150 mg/kg des Produkts (I)
oral behandelte Tiere

60,7%

V) Die Produkte gemäß der Erfindung, insbesondere das Produkt (I), das reziproke Salz der cis- und trans-4,6-Dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolincarbonsäuren, sind in den hustenstillenden Eigenschaften dem Codein gleichwertig, jedoch haben sie die folgenden Vorteile gegenüber Codein: praktisch keine akute Toxizität, keine paralyisierende Wirkung auf den Darm und keine depressive Wirkung auf die Atmung.

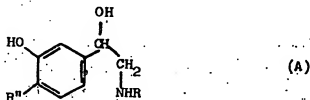
Die Verbindungen eignen sich in der Humantherapie für die Behandlung von Husten jeden Ursprungs: Tracheitis, Entzündung des Nasenrachenraumes, Kehlkopfentzündung, Bronchitis, akute und chronische Pneumopathien, Grippe, spasmodischer Husten und Reflexhusten, in häufigen Anfällen auftretender Husten, Keuchhusten, und Tuberkulose.

Die Erfindung umfaßt außerdem therapeutische Zubereitungen, die als Wirkstoff eine Verbindung gemäß der Erfindung und einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger enthalten. Die Zubereitungen gemäß der Erfindung können oral oder rektal verabfolgt werden, z.B. in einer Tagesdosis von 0,05 bis 1 g Wirkstoff oder mehr je nach Lage des Falles.

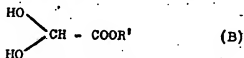
Die Zubereitungen haben insbesondere die Form von Tabletten, Dragees oder Kapseln, die beispielsweise 25-250 mg Wirkstoff pro Einheitsdosis enthalten. Die Zubereitungen können auch die Form von gezuckerten und aromatisierten Granulaten oder Suspensionen, die 0,5 bis 5 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten, oder die Form von Suppositorien mit je 50 bis 500 mg Wirkstoff haben. In diesen pharmazeutischen Zubereitungen ist der Wirkstoff zusammen mit geeigneten und bekannten Träger- oder Hilfsstoffen vorhanden.

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1) Neue Glyoxylsäurederivate, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsprodukte von einem Mol der Verbindung der allgemeinen Formel

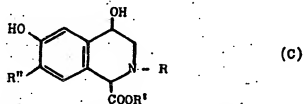


mit 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel



darstellen, wobei in den allgemeinen Formeln R und R', die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und R'' Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe bedeuten.

- 2) Glyoxylsäurederivate nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel

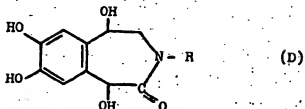


worin R, R' und R'' die obengenannte Bedeutung haben, sowie für den Fall, daß R' Wasserstoff bedeutet, das reziproke Salz der cis- und trans-Form.

- 3) Glyoxylsäurederivate nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch

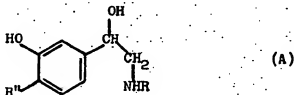
009812/1917

die allgemeine Form-el

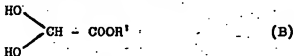


worin R die obengenannte Bedeutung hat.

- 4) Glyoxylsäurederivate nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch ein Gemisch von Verbindungen nach Ansprüchen 2 und 3.
- 5) Glyoxylsäurederivate nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch das reziproke Salz der cis- und trans-4,6-Dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-carbonsäuren-(1).
- 6) Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäurederivaten, dadurch gekennzeichnet, das man 1 Mol einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit 1 Mol einer Verbindung der Formel



umsetzt, wobei in den Formeln R und R', die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und R'' Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe bedeuten und das erhaltene Reaktionsprodukt gewinnt.

- 7) Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung (B) in wäßriger oder alkoholischer Lösung einsetzt.
- 8) Pharmazeutisches Gemisch, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Glyoxylsäurederivaten nach Ansprüchen 1. bis 5 als aktivem Bestandteil und einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.